


2'-(R)-SUBSTITUTED-2'-DEOXYNEPLANOCIN A DERIVATIVE

Patent number: JP57102889
Publication date: 1982-06-26
Inventor: FUKUKAWA SEISHI; UEDA TOORU; HIRANO TAKAO;
TSUJINO MASATOSHI
Applicant: TOYO JOZO KK
Classification:
- **International:** A61K31/52; C07D473/34
- **European:**
Application number: JP19800178825 19801219
Priority number(s): JP19800178825 19801219

Also published as: US 4816575 (A1)**Report a data error here****Abstract of JP57102889**

NEW MATERIAL:A compound of formula I (R1 is H or benzoyl; R2 is H, OH, acetoxy, acetylthio, halogen, amino or azido; R3 and R4 are H or acetyl) and an acid addition salt thereof. **USE:**A carcinostatic agent having the growth inhibitory action on L5178Y cells. **PROCESS:**The OH groups at the 3'- and the 5'-positions in a compound of formula II are protected by 1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxa-1,3-diyl group, and the OH group at the 2'-position is then trifluoromethanesulfonylated to give a compound of formula III [R5 is group of formula IV (i-Pro is isopropyl)]. The resultant compound of formula III is then reacted with an alkali metallic salt of acetic acid to afford a compound of formula V (Ac is acetyl). The protecting group in the resultant compound of formula V is then removed to afford the compound of formula I (R1 is H or benzoyl; R2 is acetoxy; R3 and R4 are H).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑬ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭57-102889

⑪ Int. Cl.³
C 07 D 473/34
// A 61 K 31/52

識別記号
A D U

庁内整理番号
6736-4 C

⑬ 公開 昭和57年(1982)6月26日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 18 頁)

⑭ 2'-(R)-置換-2'-デオキシネプラノシン
A誘導体

⑮ 特 願 昭55-178825
⑯ 出 願 昭55(1980)12月19日
⑰ 発 明 者 福川清史
札幌市東区北14条東8丁目284
番地
⑱ 発 明 者 上田亨
札幌市中央区宮の森3条10丁目

36番地
⑲ 発 明 者 平野孝夫
静岡県田方郡大仁町三福314
⑳ 発 明 者 辻野正俊
静岡県田方郡大仁町三福696
㉑ 出 願 人 東洋醸造株式会社
静岡県田方郡大仁町三福632の
1
㉒ 代 理 人 弁理士 三宅正夫 外1名

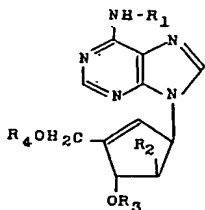
明 細 書

1. 発明の名称

2'-(R)-置換-2'-デオキシネプラノシン
A誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 式



(式中、R₁は水素原子またはベンゾイル基、
R₂は水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチ
ル基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジ
基、R₃は水素原子またはアセチル基、R₄は水素
原子またはアセチル基を示す)で表わされる化
合物。

(2) R₁、R₃およびR₄が水素原子である特許請求

の範囲第(1)項記載の化合物。

(3) R₁が水素原子、R₂が水素原子、水酸基、ア
セトキシ基、アセチル基、ハロゲン原子、ア
ミノ基またはアジ基、R₃およびR₄が水素原子
である特許請求の範囲第(2)項記載の化合物。

(4) 2'-デオキシネプラノシンA、2'-(R)-
ヒドロキシ-2'-デオキシネプラノシンA、2'-
(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシン
A、2'-(R)-アセチル基-2'-デオキシネ
プラノシンA、2'-(R)-クロロ-2'-デオキ
シネプラノシンA、2'-(R)-ブromo-2'-デ
オキシネプラノシンA、2'-(R)-ヨード-2'-
デオキシネプラノシンA、2'-(R)-アミノ
-2'-デオキシネプラノシンAまたは2'-(R)-
アジド-2'-デオキシネプラノシンAである特
許請求の範囲第(3)項記載の化合物。

(5) R₁が水素原子、R₂が水素原子、アセトキシ
基、アセチル基またはハロゲン原子である特
許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(6) 2'-(R)-クロロ-3', 5'-O-ジアセチ

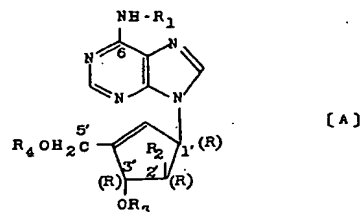
ル-2'-デオキシネプラノシンAである特許請求の範囲第(5)項記載の化合物。

(7) R_1 がベンゾイル基、 R_2 が水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、 R_3 および R_4 が水素原子である特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(8) N^6 -ベンゾイル-2'-デオキシネプラノシンA、 N^6 -ベンゾイル-2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシンAまたは N^6 -ベンゾイル-2'-(R)-ヨード-2'-デオキシネプラノシンAである特許請求の範囲第(7)項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

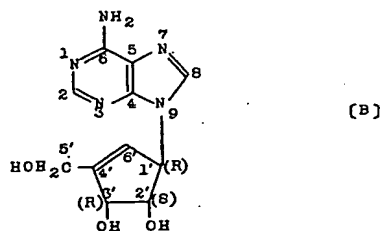
本発明は、新規な2'-(R)-置換-2'-デオキシネプラノシンA誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明は、式



(式中、 R_1 は水素原子またはベンゾイル基、 R_2 は水素原子、水酸基、アセトキシ基、アセチルチオ基、ハロゲン原子、アミノ基またはアジド基、 R_3 は水素原子またはアセチル基、 R_4 は水素原子またはアセチル基を示す)で表わされる化合物である。

ネプダノシン (Neplanocin) A (抗生物質 A 11079-B1b と呼称した) は、アンプラリーエータ・スピーシーズ (Ampullariella sp.) A 11079 (FERM-P4494) の産生する制癌作用および植物病原糸状菌生育阻害作用を有する抗生物質である (特開昭54-154792号)。本抗生物質の極微分析の結果ならびに化学的にア

リステロマイシン [J. Chem. Soc. Chem. Comm., 852~853 (1967)、Chem. Pharm. Bull., 20(5), 940~946 (1972)] に誘導されることから、シクロペンテン環をもつ核酸関連物質であつて、式



で示され (Current Chemotherapy and Infections Disease, 1558~1559 (1980))、1'(R)、2(S)、3'(R) の絶対配置をもつことが確認されている [Nucleic Acids Research, Symposium Series 48, 865~867 (1980)]。

本発明の目的化合物 [A] は L5178Y 細胞に対して生育阻害作用を有し、制癌剤として有用

である。

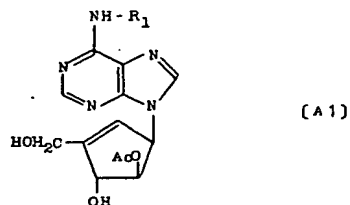
本目的化合物 [A] のうち、 R_1 が水素原子である場合、即ちアデニン核の6位のアミノ基が置換されない場合には、酸付加塩を形成し得る。従つて、このような酸付加塩も本発明に包含される。上記の塩としては、薬理的に許容し得る非毒性塩であつて、例えば硫酸、塩酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、各種アミノ酸などの有機酸との塩が挙げられる。

本目的化合物 [A] は、2'位の置換基 R_2 が (R) の絶対配置をもち、式 [B] で示されるネプラノシンAの2'位の水酸基とは反対のアラビノ型配置を示す。本目的化合物 [A] およびその生成中間体を命名するに際しては、その置換基の位置は式 [B] に示される位置番号に従つて表示するものとする。

次に、本目的化合物 [A] の製造法について述べる。

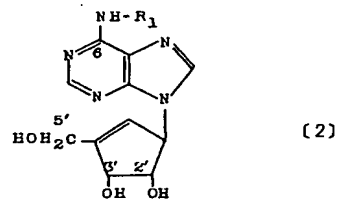
(i) R_1 が水素原子またはベンゾイル基、 R_2 が

アセトキシ基、 R_3 および R_4 が水素原子である目的化合物 (A)、即ち式



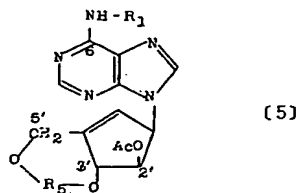
(R_1 は水素原子またはベンゾイル基、Ac はアセチル基を示す) で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物 (A1) は、式



(式中、 R_1 は前記と同じ基を意味する) で表

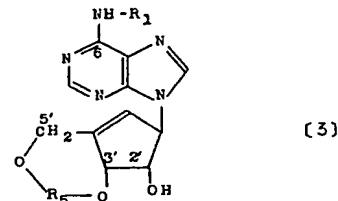
(式中、 R_1 および R_5 は前記と同じ基を意味する) で表わされる化合物に酢酸アルカリ金属塩を反応させて式



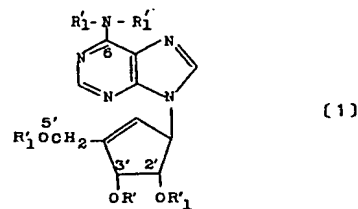
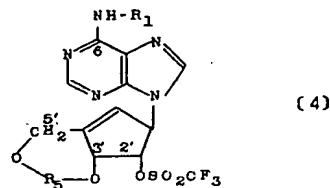
(式中、 R_1 、Ac および R_5 は前記と同じ基を意味する) で表わされる化合物を得、次いで弗化テトラブチルアンモニウムで 3', 5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記出発物質 (2) のうち、 R_1 がベンゾイル基である化合物、即ち N^6 -ベンゾイルネプラノシン A は、ネプラノシン A を第 3 級有機アミンの存在下でベンゾイル化剤でベンゾイル化し、得られた式

特開昭57-102889(3)
 わされる化合物をその 3' 位および 5' 位の水酸基を 1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサ-1, 3-ジイル基で保護し、得られた式



(式中、 R_5 は $-Si(i\text{-}Pr)_2-O-Si(i\text{-}Pr)_2-$ 基、 $i\text{-}Pr$ はイソプロピル基を示し、 R_1 は前記と同じ基を意味する) で表わされる化合物をその 2 位の水酸基をトリフルオロメタンスルホニル化し、得られた式



(式中、 R_1 はベンゾイル基を示す) で表わされる化合物を水酸化アルカリで処理することにより得られる。ベンゾイル化剤としては、通常塩化ベンゾイルが用いられる。ベンゾイル化は通常第 3 級有機アミン、例えばピリジン-N-メチルモルホリン、ジメチルアニリンなどの存在下で行われる。得られた化合物 (1) を水酸化アルカリ溶液で処理することにより、 N^6 の 1 つのベンゾイル基を除いて他のすべてのベンゾイル基が脱離される。

次に、化合物 (2) の 3' 位および 5' 位の水酸基を保護するのであるが、1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサ-1, 3-ジイル基で保護するのが最も好ましい。この保護基の導入方法

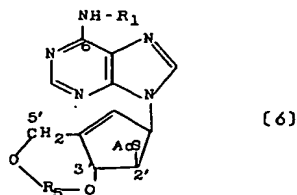
は J. Chem. Res., 1979, 24~25、同、1979, 181~197 に記載されている。勿論、糖、核酸化学において使用される公知の保護基を用いてもよい。

このようにして得られた化合物〔3〕は、そのジシロキサジニル基が水に安定であるので、単離することが可能である。次に化合物〔3〕の2'位の水酸基をトリフルオロメタンスルホン化するのであるが、このトリフルオロメタンスルホン化は、通常有機溶媒中第3級有機アミン、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどの存在下トリフルオロメタンスルホン化ハライド、例えばトリフルオロメタンスルホンクロライドを反応させることにより行われる。上記反応の進行を促進するために4-ジメチルアミノピリジンを加えるのが好ましい。

次に得られた化合物〔4〕に酢酸アルカリ金属塩を反応させて化合物〔5〕を得るのであるが、通常有機溶媒、例えばヘキサメチルホスホルアミド中で行われる。酢酸アルカリ金属塩としては、

(式中、Ac はアセチル基を示す) で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物〔A2〕は、化合物〔4〕にチオ酢酸アルカリ金属塩を反応させて、式



(式中、R₅ は -Si(i-Pr)₂-O-Si(i-Pr)₂-基、i-Pr はイソプロピル基を示し、R₁ および Ac は前記と同じ基を意味する) で表わされる化合物を得、次いで弗化テトラブチルアンモニウムで3', 5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記チオ酢酸アルカリ金属塩としては、チオ酢酸ナトリウム、チオ酢酸カリウム、チオ酢酸リチウムなどが挙げられる。上記の化合物〔4〕とチオ酢酸アルカリ金属塩との反応、ならびに得られた化合物〔6〕の3', 5'-O-保護基の脱離化は

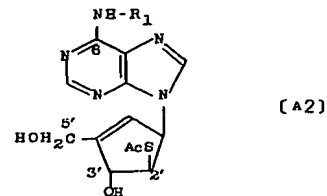
特開昭57-102889 (4)

酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウムなどが挙げられる。反応は通常室温で行われ、余程反応が遅くない限り加熱する必要はない。

このようにして得られた化合物〔5〕をその3', 5'-O-保護基を脱離するのであるが、有機溶媒中、弗化テトラブチルアンモニウムを作用させることにより容易に脱離され得る。有機溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが挙げられる。反応条件は室温で短時間で実施し得る。

このようにして得られた目的化合物〔A1〕は、後述のように分離、精製することができる。

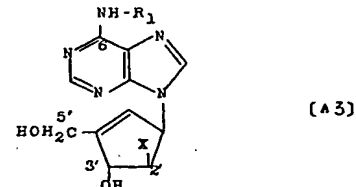
(2) R₁ が水素原子またはベンゾイル基、R₂ がアセチルチオ基、R₃ および R₄ が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



前項(1)で述べた方法と同様にして行われる。

得られた目的化合物〔A2〕は後述のように分離、精製することができる。

(3) R₁ が水素原子またはベンゾイル基、R₂ がハロゲン原子、R₃ および R₄ が水素原子である目的化合物〔A〕、即ち式



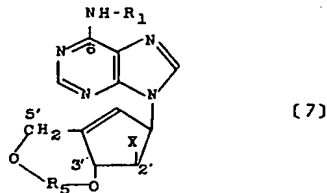
(式中、R₁ は水素原子またはベンゾイル基、X はハロゲン原子を示す) で表わされる化合物の場合。

上記化合物〔A3〕は、化合物〔4〕に有機溶媒中、式



(式中、X はハロゲン原子、M は反応性アルカリ金属原子を示す) で表わされるハロゲン化アル

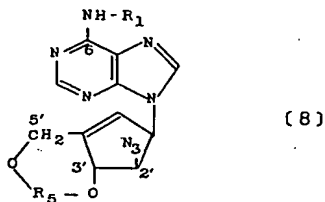
カリを反応させて式



(式中、 R_5 は $-\text{Si}(\text{i-Pro})_2-\text{O}-\text{Si}(\text{i-Pro})_2-$ 基、 i-Pro はイソプロピル基を示し、 R_1 および X は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで弗化テトラブチルアンモニウムで $3'$ 、 $5'$ - O -保護基を脱離することにより得られる。

上記のハロゲン化アルカリとしては、化合物(4)の $2'$ -ハロゲン化を行うことのできる反応性を有するハロゲン化剤であつて、例えば LiF 、 LiOe 、 LiBr 、 LiI 、 NaI などが挙げられる。

上記ハロゲン化反応における有機溶媒としては、ヘキサメチルホスホルアミドが好ましい。上記ハロゲン化反応は、通常室温で充分に進行するので、余程遅くない限り加熱する必要はない。



(式中、 R_5 は $-\text{Si}(\text{i-Pro})_2-\text{O}-\text{Si}(\text{i-Pro})_2-$ 基、 i-Pro はイソプロピル基を示し、 R_1 は前記と同じ基を意味する)で表わされる化合物を得、次いで弗化テトラブチルアンモニウムで $3'$ 、 $5'$ - O -保護基を脱離することにより得られる。

上記のアルカリ金属アジドとしては、リチウムアジド、カリウムアジド、ナトリウムアジドなどが挙げられる。上記アジド化反応における有機溶媒としては、ヘキサメチルホスホルアミドが好ましい。上記アジド化反応は、通常室温で充分に進行するので、余程遅くない限り加熱する必要はない。

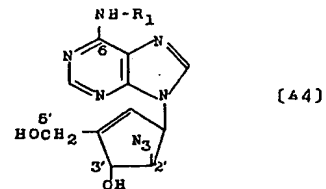
次に化合物(8)の $3'$ 、 $5'$ - O -保護基の脱離は前項(1)で述べた方法と同様に行われる。

特開昭57-102889(5)

次に、化合物(7)の $3'$ 、 $5'$ - O -保護基の脱離は前項(1)で述べた方法と同様に行われる。

得られた目的化合物(A3)は後述のように分離、精製することができる。

(4) R_1 が水素原子またはベンザイル基、 R_2 がアジド基、 R_3 および R_4 が水素原子である目的化合物(A)、即ち式

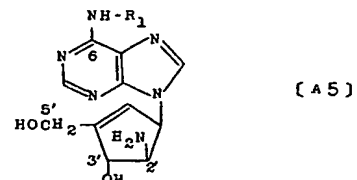


(式中、 R_1 は水素原子またはベンザイル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物(A4)は、化合物(4)に有機溶媒中アルカリ金属アジドを反応させて式

得られた目的化合物(A4)は後述のように分離、精製することができる。

(5) R_1 が水素原子またはベンザイル基、 R_2 がアミノ基、 R_3 および R_4 が水素原子である目的化合物(A)、即ち式



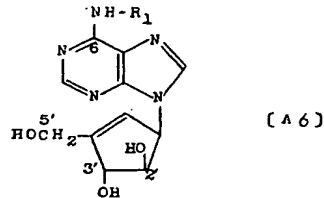
(式中、 R_1 は水素原子またはベンザイル基を示す)で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物(A5)は、化合物(A4)を還元することにより得られる。

アジド基のアミノ基への還元は、通常ピリジン中酸化水素を通じることにより得られる。上記の還元反応は室温で充分に進行する。

得られた目的化合物(A5)は後述のように分離、精製することができる。

(6) R_1 が水素原子またはベンゾイル基、 R_2 が水酸基、 R_3 および R_4 が水素原子である目的化合物 (A)、即ち式



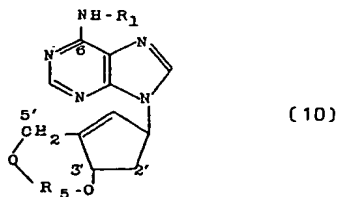
(式中、 R_1 は水素原子またはベンゾイル基を示す) で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物 (A6) は、化合物 (A1) を脱アセチル化することにより得られる。

上記の脱アセチル化は、通常メタノール中アンモニアまたはアルカリ金属アルコラートで処理することにより得られる。

アルカリ金属アルコラート、例えばナトリウムメチラートで処理した場合には、2'位のアセトキシ基が脱アセチル化されるだけでなく、N⁶-ベンゾイル基も脱離される。

(式中、 R_1 は水素原子またはベンゾイル基、 R_5 は $-Si(1-Pro)_2-O-Si(1-Pro)_2-$ 基、1-Proはイソプロピル基を示す) で表わされる化合物を有機溶媒中水素化トリプチル錫で処理して式



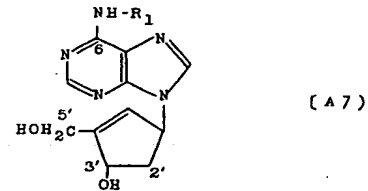
(式中、 R_1 および R_5 は前記と同じ基を意味する) で表わされる化合物を得、次いで弗化テトラプチルアンモニウムで3', 5'-O-保護基を脱離することにより得られる。

上記の出発物質 (9) は、化合物 (3) を有機溶媒中N, N'-チオカルボニルジイミダゾールを反応させることにより得られる。有機溶媒としてはクロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレンなどが挙げられる。上記反応は通常室温で十分に進行する。

特開昭57-102889 (6)

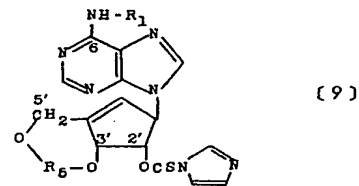
得られた目的化合物 (A6) は後述のように分離精製することができる。

(7) R_1 が水素原子またはベンゾイル基、 R_2 、 R_3 および R_4 が水素原子である目的化合物 (A)、即ち式



(式中、 R_1 は水素原子またはベンゾイル基を示す) で表わされる化合物の場合。

上記目的化合物 (A7) は、化合物 (7) または式

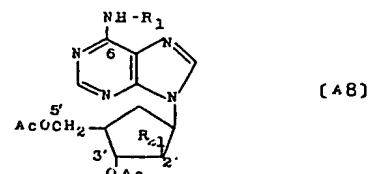


上記の化合物 (7) または化合物 (9) の水素化トリプチル錫との反応は、通常ベンゼン、トルエンなどの有機溶媒中加熱下で行われる。上記の反応においてはアゾビス-イソプチルニトリルを触媒として添加し、アルゴンの如き気流下で反応を進行させるのが好ましい。

上記反応によつて得られた中間体 (10) は、次にその3', 5'-O-保護基の脱離を行うのであるが、この脱離は前項(1)で述べた方法と同様にして行われる。

得られた目的化合物 (A7) は後述のように分離精製することができる。

(8) R_1 が水素原子またはベンゾイル基、 R_2 がアセトキシ基またはハロゲン原子、 R_3 および R_4 がアセチル基である目的化合物 (A)、即ち式



特開昭57-102889 (7)

(式中、 R_1 は水素原子またはベンゾイル基、 R_{21} はアセトキシ基またはハロゲン原子を示す)で表わされる化合物の場合。

上記の目的化合物〔A8〕は、化合物〔A1〕または化合物〔A3〕をアセチル化することにより得られる。

上記のアセチル化反応は、通常ピリジン中無水酢酸を反応させることにより行われる。上記の反応は室温で充分に進行する。

このようにして得られた目的化合物〔A8〕は後述のように分離、精製することができる。

上記の目的化合物〔A〕およびその中間体は、減圧濃縮、抽出、結晶化ならびにシリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィーにより分離精製することができる。

また目的化合物〔A〕が塩基性物質である場合、例えば化合物〔A5〕は、酸付加塩の形で単離し得る。その場合、適当な酸で中和し、その酸付加塩を結晶化あるいはカラムクロマトグラフィーにより分離、精製すればよい。

R_1	R_2	R_3	R_4	r/ml
H	H	H	H	4
H	Cl	H	H	20
H	Br	H	H	4
H	I	H	H	4
H	N_3	H	H	100
H	NH_2	H	H	4
H	Cl	Ac	Ac	100
COPh	I	H	H	100

次に実施例を挙げて本発明の目的化合物〔A〕の製造法について具体的に述べる。尚、実施例中で使用した薄層クロマトグラフィー (TLC) は特記しない限り次の担体および展開溶媒を用いた。

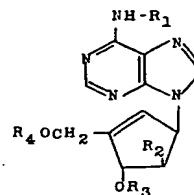
担体：シリカゲル (メルク社製、Art 5729)
展開溶媒：

1. クロロホルム-メタノール (1:1)
2. クロロホルム-メタノール (5:1)
3. クロロホルム-メタノール (10:1)
4. クロロホルム-メタノール (20:1)

次に、本目的化合物〔A〕のL5178Y細胞に対する生育阻害作用について述べる。

① 試験方法

マウスリンパ腫由来の存続培養株L5178Y細胞約 $5 \times 10^4/ml$ の細胞液2.7 mlにフィッシャー培地に牛血清を10%添加した培地に溶解した被検試料0.3 mlを加え、37℃で22時間培養する。増殖の程度を培地中に添加してあるフェノール・レッドの色調の変化で観察し、対照の増殖より明らかに抑制が認められる薬剤の終濃度を細胞増殖最少阻止濃度として決定する。

② 試験結果 (最少阻止濃度 r/ml)

5. クロロホルム-メタノール (40:1)

6. ベンゼン-酢酸エチル (1:1)

実施例 1

N^6 -ベンゾイルネプラノシン A

1) ネプラノシン A 263 mgを無水ピリジン5 mlにとかし、これに氷冷、攪拌下に塩化ベンゾイル0.78 mlの塩化メチレン溶液 (5 ml) を滴下した。徐々に室温にもどし8時間反応させたのち、氷水中に於けてクロロホルムで3回抽出した。抽出液を合せて水洗し、ワットマン1PB紙をとおした後減圧濃縮し、残留物をクロロホルムを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N^6 , N^6 , 2'-O, 3'-O, 5'-O-ペンタベンゾイルネプラノシン A の粉末を得た。収量587 mg。

NMR δ^{CDCl_3}
ppm

5.16 (2H, $J \approx 0$, H-5'), 5.98 (1H, q., H-2'), 6.06 (1H, $J \approx 0$, H-1'), 6.31 (1H, $J \approx 0$, H-6'), 6.50 (1H, d., H-3'), 7.2~

8.1 (25 H, m., フェニルプロトン)、
8.15 (1 H, s., H-2)、8.56 (1 H,
s., H-8)

2) 上記の方法で得た N^6 , N^6 , 2'-O, 3'-O, 5'-O-ペンタベンザイルネプラノシンA 500 ㎎をエタノール 3 ml およびピリジン 1.5 ml にとかし、室温で 2 N-水酸化ナトリウム 3 ml およびエタノール 3 ml の混合液を一度に加えて 5 分間かきまぜた。これに Dowex 50 (ピリジニウムタイプ) を加えて中和後樹脂を分別し、エタノール、次いでピリジンで洗滌した。母液と洗滌液とを合せて減圧濃縮し、残留物にメタノールを加えると、 N^6 -ベンザイルネプラノシンA が結晶として得られた。

収量 187 ㎎、融点 180~183°C.

NMR: δ DMSO- d_6
ppm

4.16 (2 H, m., H-5'), 4.36 (1 H, q., H-2'), 4.44 (1 H, t., H-3'), 4.94 (1 H, t., 5'-OH, D_2O と交換)、5.02 (1 H, d, OH, D_2O と交換)、5.21

精製した。Rf₃ = 0.50 付近のフラクションを集め減圧乾固して 3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンA を得る。収量 212 ㎎

融点: 185~186°C

元素分析 (C₂₃H₃₉O₄N₅S₁₂ として)

	C %	H %	N %
測定値	54.47	7.79	13.81
計算値	54.62	7.77	13.85

NMR: δ ppm(CDCl₃)

1.1 (28 H, イソプロピル)、3.59 (1 H, d., OH-2, D_2O と交換)、4.32 (1 H, Sextet, H-2', D_2O で d, d'), 4.52 (2 H, やゝ br., H-5'), 5.32 (1 H, d., H-3'), 5.50 (1 H, やゝ br., H-1'), 5.60 (2 H, やゝ br., NH₂-6, D_2O と交換)、5.83 (1 H, H-6'), 7.76 (1 H, s., H-2)、8.36 (1 H, s., H-8)

MS: 505 (M^+), 462 (M^+-43), 136,

特開昭57-102889(8)

(1 H, d, OH, D_2O と交換)、5.50 (1 H, m., H-1'), 5.76 (1 H, J ≈ 0, H-6'), 7.4~8.1 (5 H, m., フェニルプロトン)、8.40 (1 H, s., H-2)、8.70 (1 H, s., H-8)、10.38 (1 H, s., NH, D_2O と交換)

実施例 2

3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンA

ネプラノシンA 236 ㎎およびイミダゾール 300 ㎎をジメチルホルムアミド 3 ml にとかし、これに 1, 3-ジクロル-1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン 350 ㎎を加えて室温で 40 分間攪拌した。反応液に水 20 ml を加えて氷冷すると油状物が析出するので傾斜して油状物をクロロホルムにとかし水洗した。有機層をワットマン 1 P 8 伊紙をとおした後減圧濃縮する。残留物をクロロホルム-エタノール (30:1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで

1:35.

実施例 3

N^6 -ベンザイル-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンA

N^6 -ベンザイルネプラノシンA 926 ㎎およびイミダゾール 755 ㎎を乾燥ジメチルホルムアミド 15 ml にとかし、これに 1, 3-ジクロル-1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン 870 ㎎を加え、室温で 10 分間攪拌した。氷冷下に水を加え、減圧濃縮後、残留物をクロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、ワットマン 1 P 8 伊紙をとおした後、溶媒を減圧下に留去する。残留物をクロロホルム-メタノール (30~20:1) を用いてフロリジルカラムクロマトグラフィーで精製した。収量 1.25 g. (収率 82%)

NMR: δ ppm(CDCl₃)

1.1 (28 H, イソプロピル)、3.48 (1 H, d., OH-2, D_2O と交換)、4.34 (1 H, Sextet, H-2', D_2O で d, d'), 4.50 (2 H,

や Δ br., H - 5'), 5.34 (1H, d., H - 3'), 5.55 (1H, や Δ br., H - 1'), 5.82 (1H, H - 6'), 7.4 - 8.1 (6H, フェニルプロトンおよび H - 2 又は H - 8), 8.78 (1H, s., H - 8 又は H - 2), 8.96 (1H, br., NH, D₂O と交換)

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 282 nm

MS: 609 (M⁺) 566 (M⁺ - 43)

実施例 4

2'-O-トリフルオロメタンスルホニル-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシン A 3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシン A 2.36 g を乾燥ピリジン 15 ml にとかし、4-ジメチルアミノピリジン 570 ㎎、トリエチルアミン 0.65 ml を加え、氷冷下、かきまぜながらトリフルオロメタンスルホニルクロライド 0.5 ml を滴下した。徐々に室温にもどし 30 分間かきまぜた後氷水に注ぎ、クロロホルムで数回抽出し

た。水洗後、有機層をワットマン 1 P 8 伊紙をとおして減圧濃縮した。残留物をクロロホルム-エタノール (30:1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。R_f = 0.16 付近のフラクションを集めて減圧乾固し、アワ状の 2'-O-トリフルオロメタンスルホニル-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシン A を得た。収量 2.1 g (収率 70.5%)

NMR: δ ppm(CDCl₃)

1.1 (28H, イソプロピル), 4.51 (2H, や Δ br., H - 5'), 5.38 (1H, d., H - 2'), 5.58 (3H, 6-NH₂ および H - 3' D₂O で d, H - 3'), 5.69 (1H, m., H - 1'), 5.84 (1H, J ≈ 0, H - 6'), 7.73 (1H, s., H - 2), 8.32 (1H, s., H - 8)

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 262 nm

MS: 594 (M⁺ - 43), 495, 477, 367, 253, 235, 135.

NMR: δ ppm(CDCl₃)

1.1 (28H, イソプロピル), 4.52 (1H, d., H - 2'), 5.58 (1H, d., H - 3'), 5.76 (1H, や Δ br., H - 1'), 5.86 (1H, H - 6'), 7.4 - 8.1 (6H, フェニルプロトンおよび H - 2 又は H - 8), 8.75 (1H, s., H - 8 又は H - 2), 9.00 (1H, br., NH)

実施例 6

2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシン A

1) 2'-O-トリフルオロメタンスルホニル-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシン A 1.06 g をヘキサメチルホスホルアミド 10 ml にとかし、これに酢酸ナトリウム 163 ㎎を加え室温で 1.5 日間攪拌した。反応液を氷水中に於けてクロロホルムで抽出し、有機層を水洗後、ワットマン 1 P 8 伊紙をとおして減圧濃縮した。残留物をクロロホルム-エタノール

実施例 5

N⁶-ベンザイル-2'-O-トリフルオロメタンスルホニル-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシン A

N⁶-ベンザイル-3', 5'-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシン A 5.2 ㎎をピリジン 1 ml にとかし、トリエチルアミン 0.04 ml、4-ジメチルアミノピリジン 10 ㎎を加えて、氷冷下かきまぜながら塩化トリフロメタンスルホニル 0.01 ml を滴下した。徐々に室温にもどし、3 時間かきまぜたのち氷水中に注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、ワットマン 1 P 8 伊紙をとおした後、減圧濃縮する。残留物をクロロホルム-メタノール (30:1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N⁶-ベンザイル-2'-O-トリフルオロメタンスルホニル-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシン A を得た。収量 4.8 ㎎。

(30:1)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する。 $Rf_3 = 0.36$ 付近のフラクションを集めて減圧乾固して2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシ-3', 5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネプラノシンAを得た。収量270mg。

NMR: δ ppm(CDCl₃)

1.1 (28H, イソプロピル), 1.61 (3H, s., OCOCH₃), 4.45 (2H, s. br., H-5'), 5.32 (1H, t., H-3'), 5.44 (1H, d.d., H-2'), 5.6~6.0 (4H, NH₂ および H-6', H-1', D₂Oで2H), 7.69 (1H, s., H-2), 8.34 (1H, s., H-8)

UV: λ_{max}^{MeOH} 261nm

MS: 547 (M⁺), 504 (M⁺-43) 352, 228, 136, 135.

2) 上記方法で得られた生成物270mgを無水テトラヒドロフラン4mlにとかし、室温でかきま

s., H-2), 8.11 (1H, s., H-8)

UV: λ_{max}^{MeOH} 262nm.

MS: 306 (M⁺+1), 305 (M⁺), 304, 287, 262, 245, 136, 135.

CD: (θ) -11,900 (252nm, H₂O)

実施例7

2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネプラノシンA

2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシンA (7a) 74mgにメタノール性アンモニア (メタノール50mlに0℃でアンモニアガスを飽和させた液)を加え、室温で3.5時間攪拌した。減圧下で濃縮乾固し、残留物を含水エタノールから再結晶して2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネプラノシンAを得た。収量185mg。(収率92%)

融点: 23.9~24.05℃

元素分析 (C₁₁H₁₃O₃N₅ · 1/2 H₂O として)

	C%	H%	N%
測定値	49.01	5.01	25.97

特開昭57-102889 (10)

せながら弗化テトラブチルアンモニウム140mgを加えた。たゞちに油状物が析出するが、さらに10分間攪拌を続けた。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシンAを得た。収量120mg (収率80%)

融点: 195~197℃

元素分析 (C₁₃H₁₅O₄N₅ として)

	C%	H%	N%
測定値	51.12	4.98	22.74
計算値	51.14	4.95	22.94

NMR: δ ppm(DMSO-d₆)

1.52 (3H, s., OCOCH₃), 4.17 (2H, s. br., H-5'), 4.82 (1H, s. br., H-3' D₂Oでd), 4.97 (1H, t., OH-5', D₂Oと交換), 5.18 (1H, d.d., H-2'), 5.55 (1H, d., OH-3' D₂Oと交換), 5.64 (1H, d.d., H-1'), 5.80 (1H, d., H-6'), 7.18 (2H, br., s., NH₂, D₂Oと交換), 7.82 (1H,

計算値 49.13 5.00 26.04

NMR: δ ppm(DMSO-d₆)

4.14 (3H, m., H-5'およびH-2'), 4.56 (1H, t., H-3', D₂Oでd), 4.86 (1H, t., OH-5', D₂Oと交換), 5.18, 5.22 (各1H, 各d., OH-2'およびOH-5', D₂Oと交換), 5.52 (1H, d.d., H-1'), 5.72 (1H, J_{2,3} ≈ 0, H-6'), 7.10 (2H, s. br., s., NH₂), 7.78 (1H, s., H-2), 8.12 (1H, s., H-8)

UV: $\lambda_{max}^{H_2O}$ 262nm

MS: 264 (M⁺+1) 263 (M⁺), 245, 216, 186, 136, 135.

TLC: $Rf_2 = 0.10$, Rf 値: 0.46 (エタノール + 希硫酸の酢酸アンモニウム水 (0.5M) 5:2シリカゲル板)

実施例8

N⁶-ベンザイル-2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシンA

(1) 実施例5で得たN⁶-ベンザイル-2'-トリフ

ルオロメタンスルホニル-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンA 30 ㍉をヘキサメチルホスホルアミド 0.5 ml にとかし、これに酢酸ナトリウム 3.7 ㍉を加えて室温で 6.5 時間攪拌した。さらに酢酸ナトリウム 3 ㍉を追加して、12 時間反応させる。反応液をクロロホルムで抽出し、水洗した。有機層を減圧濃縮し、残留物を分取し薄層クロマトグラフィーで分離、精製してベンゼン-酢酸エチル(1:1)を用いるシリカゲル分取TLOにより $R_{f6} = 0.21$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出、減圧乾固してN⁶-ベンザイル-2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシンAを得た。収量10 ㍉。

NMR: δ ppm(DMSO-d₆)

1.1 (28 H, イソプロピル), 1.60 (3 H, s., OOCCH₃), 4.46 (2 H, s., br.,

D₂O と交換), 5.26 (1 H, d.d., H-2'), 5.62 (1 H, d., OH-3', D₂O と交換), 5.87 (2 H, H-6' および H-1'), 7.4~8.1 (5 H, m., フェニルプロトン), 8.22 (1 H, s., H-2 または H-8), 8.71 (1 H, s., H-8 または H-2), 11.13 (1 H, br., NH, D₂O と交換)
MS: 409 (M⁺) 408, 349, 304, 228, 105

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 281 nm

元素分析 [C₂₀H₁₉N₅O₅ · 1/2 H₂O として]

	C %	H %	N %
測定値	57.55	4.78	16.70
計算値	57.41	4.82	16.74

実施例9

2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネプラノシンA

N⁶-ベンザイル-2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシンA 5 ㍉をメタノール 2 ml に懸濁し、ナトリウムメトキシドのメタノール溶

特開昭57-102889 (11)

液を加えて pH 10 に調整した。均一な溶液になったので薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 5:1)で原料の消失を確認した後 Dowex 5.0 (H⁺) で中和した。水洗後アンモニア水-メタノールで溶出し、減圧濃縮し残留物をベンゼン-酢酸エチル(1:1)を用いるシリカゲル分取TLOにより $R_{f2} = 0.10$ のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出、減圧乾固して2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネプラノシンAを得た。

MS: 651 (M⁺), 608, 622, 591, 504, 369, 352, 105.

(2) 前記方法で得られた生成物 45 ㍉を無水テトラヒドロフラン 1 ml にとかし、弗化テトラブチルアンモニウム 21 ㍉を加えて、室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後残留物をエタノールから再結晶してN⁶-ベンザイル-2'-(R)-アセトキシ-2'-デオキシネプラノシンAを得た。収量15 ㍉。

融点: 205~207 °C

NMR δ ppm (DMSO-d₆)

1.52 (3 H, s., OCOCH₃), 4.20 (2 H, m., H-5'), 4.88 (1 H, d.d., H-3', D₂O で d.), 5.03 (1 H, t., OH-5').

液を加えて pH 10 に調整した。均一な溶液になったので薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール 5:1)で原料の消失を確認した後 Dowex 5.0 (H⁺) で中和した。水洗後アンモニア水-メタノールで溶出し、減圧濃縮し残留物をベンゼン-酢酸エチル(1:1)を用いるシリカゲル分取TLOにより $R_{f2} = 0.10$ のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出、減圧乾固して2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネプラノシンAを得た。

得られた2'-(R)-ヒドロキシ-2'-デオキシネプラノシンAは実施例7で得た化合物と機器分析の結果が完全に一致した。

実施例10

2'-(R)-アジド-2'-デオキシネプラノシンA

1) 実施例4で得た2'-O-トリフルオロメタンスルホニル-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンA 63.7 ㍉をヘキサメチル

特開昭57-102889 (12)

ホスホルアミド 0.5 ml にとかし、これにアジ化リチウム 8.5 mg を加えて室温で 10 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、水洗後減圧濃縮する。残留物をベンゼン-酢酸エチル (1:1) を用いるシリカゲル分取 TLC により $Rf_6 = 0.10$ 付近のバンドをかき取る。これをクロロホルム-メタノール (1:1) で抽出し、減圧乾固する。メタノールから再結晶して 2'-(R)-アジド-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネブラノシン A を得た。収量 43 mg (収率 81%)

融点: 189~191°C (白色針状結晶)

元素分析 ($C_{23}H_{38}O_3N_8S_{12}$ として)

	C %	H %	N %
測定値	51.81	7.19	20.95
計算値	52.04	7.22	21.11

NMR ($CDCl_3$): δ ppm

1.1 (28H, イソプロピル), 4.27 (1H, d.d., H-2'), 4.44 (2H, s.,

H-5'), 5.06 (1H, d., H-1'), 5.84 (1H, J₅₆ = 0, H-6'), 7.64 (1H, s., H-2), 8.38 (1H, s., H-8)

UV: λ_{max}^{MeOH} 262 nm

MS: 530 (M^+), 488 ($M^+ - 42$), 487 ($M^+ - 43$), 432, 324.

IR: ν_{N_3} (KBr) 2110 cm^{-1} .

2) 前記方法で得られた 2'-(R)-アジド-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネブラノシン A 250 mg を無水テトラヒドロフラン 5 ml にとかし、室温で攪拌しながら弗化テトラブチルアンモニウム 135 mg を加えて 5 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して 2'-(R)-アジド-2'-デオキシネブラノシン A を得た。収量 110 mg (収率 82%)

融点: 231~233°C (分解)

元素分析 ($C_{11}H_{12}O_2N_8$ として)

	C %	H %	N %
測定値	45.86	4.25	38.66
計算値	45.83	4.20	38.77

NMR: δ ppm (DMSO- d_6)

4.15 (2H, s., br., H-5'), 4.27 (1H, d.d., H-2'), 4.81 (1H, t., H-3'), 4.95 (1H, t., OH-5', D_2O と交換), 5.64 (1H, d.d., H-1'), 5.75 (1H, d., OH-3', D_2O と交換), 5.77 (1H, J₅₆ = 0, H-6'), 7.21 (2H, br., s., NH_2 , D_2O と交換), 7.88 (1H, s., H-2), 8.15 (1H, s., H-8)

UV: $\lambda_{max}^{H_2O}$ 262 nm.

MS: 289 ($M^+ + 1$), 288 (M^+), 246 ($M^+ - 42$), 186, 136, 135.

IR: ν_{N_3} (KBr) 2115 cm^{-1}

CD: $[\theta] - 19,900$ (253 nm, H_2O)

実施例 11

2'-(R)-クロロ-2'-デオキシネブラノシ

ン A

実施例 4 で得た 2'-トリフルオロメタンスルホニル-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネブラノシン A 500 mg をヘキサメチルホスホルアミド 5 ml にとかし、これに塩化リチウム 43 mg を加えて室温で 20 時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、クロロホルムで抽出する。有機層を水洗し、ワットマン 1PS 紙をとおした後、減圧濃縮した。残留物をクロロホルム-エタノール (15:1) を用いるシリカゲル分取 TLC により $Rf_3 = 0.51$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール (1:1) で抽出し、減圧乾固して 2'-(R)-クロロ-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)ネブラノシン A を得る。これを無水テトラヒドロフランにとかし、室温で攪拌しながら弗化テトラブチルアンモニウムを加えてシリル保護基を除去した。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルム-メタノール (5:1)

を用いるシリカゲル分取TLCにより $R_{f2}=0.14$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧濃縮する。残渣をエタノールから再結晶して2'-(R)-クロル-2'-デオキシネプラノシンAを得た。収量120mg、(収率55%)

融点: 233~235°C(分解)

元素分析($C_{11}H_{12}O_2N_5Cl$ として)

	C%	H%	N%	Cl%
測定値	46.88	4.32	24.79	12.51
計算値	46.90	4.29	24.86	12.59

NMR δ ppm(DMSO- d_6)

4.16(2H, ややbr., H-5'), 4.54(1H, d.d., H-2'), 4.91(1H, t., H-3'), 5.00(1H, t., OH-5', D_2O と交換), 5.74(1H, d.d., H-1'), 5.85(1H, d., OH-3', D_2O と交換), 5.86(1H, J \approx 0, H-6'), 7.21(2H, br. s., NH_2 , D_2O と交換), 7.96(1H, s., H-2), 8.14(1H, s., H-8)

D_2O と交換), 6.0~6.1(2H, H-1'およびH-3'), 6.13(1H, J \approx 0, H-6'), 7.78(1H, s., H-2), 8.37(1H, s., H-8)

UV: λ_{max}^{MeOH} 262nm.

MS: 368, 366(M^++1) 367, 365(M^+) 330, 288, 136, 135.

実施例13

2'-(R)-プロモ-2'-デオキシネプラノシンA

1) 実施例4の方法で得られた2'-トリフルオロメタンスルホニル-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンA 500mgをヘキサメチルホスホルアミド5mlにとかし、これに臭化リチウム(市販の水和物を加熱して無水物とする)70mgを加えて室温で2.5時間攪拌した。内容物を氷水中に庄入し、析出した結晶をろ取し、水洗して真空乾燥した。シクロヘキサンから再結晶して2'-(R)-プロム-2'-デオキ

特開昭57-102889 (13)

UV: $\lambda_{max}^{H_2O}$ 262nm

MS: 284, 282(M^++1) 283, 281(M^+) 136, 135

CD: $[\theta] -10.800(252nm, H_2O)$

実施例12

2'-(R)-クロル-2'-デオキシ-3'-O, 5'-O-ジアセチルネプラノシンA

2'-(R)-クロル-2'-デオキシネプラノシンA 30mgを無水ピリジン1mlにとかしこれに無水酢酸0.02mlを加え、室温で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をエタノールより再結晶して、2'-(R)-クロル-2'-デオキシ-3'-O, 5'-O-ジアセチルネプラノシンAを得た。収量32mg、(収率82%)

融点: 179~181°C

TLC: $R_{f2}=0.64$

NMR δ ppm($CDCl_3$)

2.14, 2.18(各3H, 各s., $OCOCH_3 \times 2$), 4.72(1H, d.d., H-2'), 4.78(2H, s., H-5), 5.68(2H, br. s., NH_2).

シ-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンAを得た。収量440mg.

融点: 175~178°C

元素分析($C_{23}H_{38}O_3N_5Si_2Br$ として)

	C%	H%	N%	Br%
測定値	48.56	6.77	12.27	14.13
計算値	48.58	6.74	12.32	14.05

NMR: δ ppm($CDCl_3$)

1.1(28H, イソプロピル), 4.46(2H, s., H-5'), 4.59(1H, d.d., H-2'), 5.34(1H, d., H-3'), 5.56(2H, br. s., NH_2 , D_2O と交換), 5.78(1H, d.d., H-1'), 5.90(1H, J \approx 0, H-6'), 7.69(1H, s., H-2), 8.38(1H, s., H-8)

UV: λ_{max}^{MeOH} 262nm

MS: 569, 567(M^+) 526, 524, 488, 444, 353, 311.

CD: $[\theta] -15.300(252nm, MeOH)$

特開昭57-102889 (14)

2) 上記生成物200mgを無水テトラヒドロフラン5mlにとかし、室温で攪拌しながら弗化テトラ-ロ-プチルアンモニウム100mgを加えて、5分間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残留物をクロロホルム-メタノール(5:1)を用いるシリカゲル分取TLCにより $R_f = 0.30$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾固した後、残渣をエタノールから再結晶した。収量95mg(収率83%)

融点: 224~226°C(分解)

元素分析($C_{11}H_{12}O_2N_5Br$ として)

	C%	H%	N%	Br%
測定値	40.57	3.63	21.26	24.24
計算値	40.50	3.71	21.47	24.50

NMR δ ppm(DMSO- d_6)

4.17 (2H, γ br., H-5'), 4.60 (1H, d.d., H-2'), 4.93~5.06 (2H, H-3'およびOH-5', D_2O で1H), 5.70 (1H, d.d., H-1'), 5.84 (1H,

NMR: δ ppm(DMSO- d_6)

4.18 (2H, γ br., H-5'), 4.59 (1H, d.d., H-2'), 4.97 (1H, t., OH-5', D_2O と交換), 5.08 (1H, t., H-3'), 5.59 (1H, d.d., H-1'), 5.78 (1H, d., OH-3', D_2O と交換), 5.84 (1H, $J \approx 0$, H-6'), 7.19 (2H, br., NH_2 , D_2O と交換), 7.94 (1H, s., H-2), 8.14 (1H, s., H-8)

UV: $\lambda_{max}^{H_2O}$ 262 nmMS: 374 ($M^+ + 1$) 374 (M^+), 246, 136, 135CD: $[\theta] - 19.300 (252nm, H_2O)$

実施例15

N^6 -ベンゾイル-2'-(R)-ヨード-2'-デオキシネプラノシンA

1) 実施例5の方法で得られた化合物(14)

50mgおよびヨウ化リチウム15mgをヘキサメチルホスホルアミド1mlにとかし、室温で24時間攪拌した。反応液をクロロホルムにとかし、

d., OH-3', D_2O と交換), 5.86 (1H, $J \approx 0$, H-6'), 7.20 (2H, br., NH_2 , D_2O と交換), 7.96 (1H, s., H-2), 8.14 (1H, s., H-8)

UV: $\lambda_{max}^{H_2O}$ 262 nmMS: 327, 325 (M^+) 246, 228, 136, 135CD: $[\theta] - 13.000 (252nm, H_2O)$

実施例1-4

2'-(R)-ヨード-2'-デオキシネプラノシンA

実施例13において臭化リチウムの代りにヨウ化ナトリウムを用いて同様に反応させて2'-(R)-ヨード-2'-デオキシネプラノシンAを得た。収量380mg

融点: 212~215°C(分解)

元素分析($C_{11}H_{12}O_2N_5I$ として)

	C%	H%	N%	I%
測定値	35.45	3.28	19.13	33.02
計算値	35.40	3.24	18.77	34.01

水洗後有機層をワットマン1PSF紙をとおして減圧濃縮し、残留物を実施例14記載と同様にシリカゲル分取TLCを行い N^6 -ベンゾイル-2'-(R)-ヨード-2'-デオキシ-3', 5'-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンA(15b)を得た。収量35mg。

NMR: δ ppm(CDCl₃)

1.1 (28H, イソプロピル), 4.51 (2H, γ br., H-5'), 4.70 (1H, d.d., H-2'), 5.46 (1H, d., H-3'), 5.78 (1H, d.d., H-1'), 5.92 (1H, $J \approx 0$, H-6'), 7.4~8.1 (5H, m, フェニルプロトン), 7.88 (1H, s., H-2またはH-8), 8.83 (1H, s., H-8またはH-2), 8.98 (1H, br., NH , D_2O と交換)

MS: 676 ($M^+ - 43$), 477, 253, 240, 239, 238

2) 上記方法で得られた生成物は実施例8の2と

全く同様に処理して脱保護することにより N⁶-ベンザイル-2'-(R)-ヨード-2'-デオキシネブラノシン A を得た。

NMR δ ppm (DMSO-d₆)

4.21 (2H, やゝ br., H-5'), 4.66 (1H, d.d., H-2'), 5.02 (1H, t., OH-5', D₂O と交換), 5.13 (1H, t., H-3'), 5.78 (1H, d.d., H-1'), 5.84 (1H, d., OH-3', D₂O と交換), 5.90 (1H, J ≈ 0, H-6'), 7.5 ~ 8.1 (5H, m., フェニルプロトン), 8.32 (1H, s., H-2), 8.75 (1H, s., H-8), 11.14 (1H, br., NH, D₂O と交換)

実施例 16

2'-デオキシネブラノシン A

- (1) 2'-(R)-プロモ-2'-デオキシ-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネブラノシン A 500 ㎎、水素化トリ-ロ-ブチルスズ 0.35

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 262 nm.

MS: 489 (M⁺), 446, 354, 311, 212, 136, 135.

元素分析 [C₂₃H₃₉O₃N₅S₁₂ ½H₂O として]

	C %	H %	N %
測定値	55.75	7.87	14.09
計算値	55.38	8.08	14.04

- (2) 前記方法で得られた化合物 278 ㎎ を弗化テトラブチルアンモニウム 200 ㎎ と共に無水テトラヒドロフラン 3 ml にとかし、室温で 10 分間攪拌した。減圧濃縮後、残留物をエタノールから再結して、2'-デオキシネブラノシン A を得た。収量 115 ㎎ (収率 82%)

融点: 231 ~ 234 °C

元素分析 [C₁₁H₁₃O₂N₅ として]

	C %	H %	N %
測定値	53.43	5.25	28.04
計算値	53.43	5.30	28.33

TLC: R_{f2} = 0.17

NMR: δ ppm (DMSO-d₆)

特開昭57-102889 (15)

メおよびアジピス-イソブチルニトリル (腔係量) を無水ベンゼン 5 ml にとかし、アルゴン気流中で 3 時間還流した。減圧濃縮し、残留物をクロロホルム-エタノール (40:1) を用いてシリカゲル-カラムクロマトグラフィーで精製した。R_{f3} = 0.24 付近のフラクションを集め、減圧濃縮し、残留物をエタノールから再結晶して 2'-デオキシ-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネブラノシン A を得た。収量 385 ㎎ (収率 90%)

融点: 149 ~ 151 °C

NMR δ ppm (CDCl₃)

1.1 (28H, イソプロピル), 2.3 ~ 2.6 (2H, 16 tet, H-2'), 4.49 (2H, s., H-5'), 5.39 (1H, d.d., H-3'), 5.72 (2H, s., NH₂, D₂O と交換), 5.81 (2H, H-1' および H-6'), 7.75 (1H, s., H-2), 8.36 (1H, s., H-8)

2.2 ~ 2.4 (2H, m., H-2'), 4.15 (2H, やゝ br., H-5'), 4.8 ~ 5.0 (2H, t. + d.d., OH-5' および H-3'), 5.06 (1H, d., OH-3'), 5.64 (1H, m., H-1'), 5.75 (1H, J ≈ 0, H-6'), 7.17 (2H, やゝ br., NH₂), 7.97 (1H, s., H-2), 8.13 (1H, s., H-8)

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 262 nm

MS: 247 (M⁺) 229, 200, 186, 136, 135.

CD: [θ] -6,900 (252 nm, H₂O)

実施例 17

2'-(R)-アミノ-2'-デオキシネブラノシン A・酢酸塩

2'-(R)-アジド-2'-デオキシネブラノシン A 80 ㎎ を含水ピリジン (50%) 5 ml にとかし、室温で硫化水素を通した。6 時間で原料は消失したので 2N-酢酸で中和して減圧濃縮した。エタノールを加えて減圧濃縮を 2 回くり返した後

特開昭57-102889(16)

残留物に水を加え、不溶物を分別した。減圧下に濃縮乾燥し、残留物をエタノールから再結晶して2'-(R)-アミノ-2'-デオキシネブラノシンA酢酸塩を得た。収量56mg(収率72%)

TLC: $R_{f1} = 0.15$, $R_{f2} = 0$

NMR δ ppm(DMSO- d_6)

2.5.0 (3H, s., CH_3COO^-), 3.29 (3H, br., NH_3^+), 3.47 (1H, d.d., H-2'), 4.14 (2H, s., H-5'), 4.49 (1H, d., H-3'), 4.85 (1H, br., OH-3' または OH-5'), 5.22 (1H, br., OH-5' または OH-3'), 5.48 (1H, d., H-1'), 5.71 (1H, $J \approx 0$, H-6'), 7.17 (2H, s., br., NH_2), 7.84 (1H, s., H-2), 8.12 (1H, s., H-8)

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 262 nm.

MS: 262 (M^+), 244, 216, 186, 136, 135.

CD: $[\theta] - 10.000$ (252 nm, H_2O)

実施例 18

100mgと共にテトラヒドロフラン1mlにとかし、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を展開溶媒クロロホルム-メタノール(7:1)を用いるシリカゲル分取TLCにより $R_{f2} = 0.41$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(5:1)で抽出し、減圧濃縮した後、ジエチルエーテルで処理して粉末状のN⁶-ベンザイル-2'-デオキシネブラノシンAを得る。収量52mg

NMR: δ ppm(DMSO- d_6)

2.4 (2H, m., H-2'), 4.18 (2H, s., br., H-5'), 4.9~5.0 (2H, t, d.d., H-3'およびOH-5'), 5.14 (1H, d., OH-3'), 5.82 (2H, H-6'およびH-1'), 7.5~7.7 (3H, m., フェニルプロトン), 8.0~8.1 (2H, m., フェニルプロトン), 8.33 (1H, s., H-2), 8.72 (1H, s., H-8), 11.12 (1H, br., NH)

MS: 351 (M^+), 350, 240, 136.

N⁶-ベンザイル-2'-デオキシネブラノシンA

1) 実施例15の方法で得られた2'-ヨード-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジニル)-N⁶-ベンザイルネブラノシンA 230mg、触媒量のアジビス-イソブチロニトリルおよび水素化トリブチル錫0.089mlを無水ベンゼンにとかし1時間還流した。さらに水素化トリブチル錫0.10mlおよび触媒量のアジビス-イソブチロニトリルを加え、1時間還流する。反応液を減圧下で濃縮してクロロホルム-エタノール(40:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するとN⁶-ベンザイル-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジニル)ネブラノシンAを得る。

TLC: $R_{f1} = 0.30$, $R_{f4} = 0.40$

MS: 593 (M^+), 550, 354, 316, 311, 240, 105

2) 上記生成物を弗化テトラブチルアンモニウム

135.

実施例 19

2'-(R)-アセチルチオ-2'-デオキシネブラノシンA

1) 2'-O-トリフルオロメタンスルホン-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジニル)ネブラノシンA 1.9gおよびチオ酢酸カリウム0.62gをヘキサメチルホスホルアミド20mlにとかし、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水中に注入し、析出した沈澱を回収し、水洗して再びクロロホルムにとかした。ベンゼン-酢酸エチル(1:2)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して粉末状の2'-(R)-アセチルチオ-2'-デオキシ-3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジニル)ネブラノシンAを得た。収量1.55g.

TLC: $R_{f6} = 0.19$

NMR: δ ppm(CDCl_3)

1.1 (28 H, イソプロピル), 2.11 (3 H, s., -COOH), 4.38 (1 H, t., H-3'), 4.46 (2 H, s., br., H-5'), 5.38 (1 H, d.d., H-2'), 5.64 (2 H, s., br., NH₂, D₂Oと交換), 5.75 (1 H, d.d., H-1'), 5.85 (1 H, J ≈ 0, H-6'), 7.59 (1 H, s., H-2), 8.28 (1 H, s., H-8)
MS: 563 (M⁺), 520 (M⁺-43), 488, 353, 136, 135.

- 2) 上記生成物110 mgを乾燥テトラヒドロフラン2 mlに溶かし、弗化テトラブチルアンモニウム約100 mgを加え、室温で5分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶かす。これをすばやく酢酸水で中和し、展開溶媒クロロホルム-メタノール(5:1)を用いるシリカゲル分取TLCを行いRf₂ = 0.23付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾固して粉末状の2'- (R) - アセチルチオ-2'-デオキシネプ

特開昭57-102889 (17)

ラノシンA 55 mg (収率88%)を得る。

TLC: Rf₂ = 0.23

UV: λ_{max}^{H₂O} 262 nm

CD: (θ) -42000 (262 nm, H₂O)

NMR (FX-200-FT, DMSO-d₆): δ_{ppm}^{TMS}

2.10 (3 H, s., アセチルチオ), 4.12 (1 H, d.d., H-2'), 4.16 (2 H, s., broad, H-5'), 4.91 (2 H, m., OH-3'又はOH-5'およびH-3', D₂O添加で1 H, d. になる), 5.61 (2 H, m., OH-3'又はOH-5'およびH-1', D₂O添加で1 H, d. になる), 5.80 (1 H, J ≈ 0, H-6'), 7.17 (2 H, s., broad, NH₂-6, D₂O添加で消失), 7.86 (1 H, s., H-2), 8.08 (1 H, s., H-8)

実施例20

2'-デオキシネプラノシンA

- 1) 3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テトラインプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンA 280 mgおよびN, N'-チオカルボ

ニルジイミダゾール120 mgを1, 2-ジクロロエタン5 ml中に加え、攪拌下10時間加熱還流する。TLC上原料が少し残存するのが確認されたので、さらにN, N'-チオカルボニルジイミダゾール10 mgを加え、10時間反応させる。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶かし、これに水を加えて振とうする。クロロホルム層をワットマン1PB紙に通した後、減圧濃縮する。残渣を展開溶媒ベンゼン-酢酸エチル(1:2)を用いるシリカゲル(メルク社製, Art 7747)分取TLCによりRf₄ = 0.35付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出、減圧濃縮し、再度展開溶媒クロロホルム-メタノール(20:1)を用いるシリカゲル分取TLCを行い、Rf₄ = 0.35付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾固して結晶を得る。酢酸エチルより再結晶して2'-O-(イミダゾール-2-イルチオカルボニル)-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-テ

トラインプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)ネプラノシンA 220 mg (収率65%)を得る。

融点: 155~160°C

TLC: Rf₄ = 0.35, Rf₆ = 0.08

NMR (FX-200-FT, CDCl₃): δ_{ppm}^{TMS}

1.1 (28 H, テマイソプロピル), 4.57 (2 H, s., broad, H-5'), 5.64 (3 H, m., NH₂-6 + H-3', D₂O添加で1 H, d. になる), 5.88 (2 H, m., H-2', H-1'), 6.04 (1 H, J ≈ 0, H-6'), 7.03 (1 H, s., イミダゾールH-4), 7.72 (1 H, s., イミダゾールH-5), 7.84 (1 H, s., H-2), 8.33 (1 H, s., H-8), 8.40 (1 H, s., イミダゾールH-2)

Mass: 615 (M⁺), 572 (M⁺-43), 488,

487, 462, 444, 327,

285, 136, 135

- 2) 上記生成物120 mgを乾燥トルエン2 mlに加

特開昭57-102889(18)

え、これに水素化トリブチル鉛57 μ l(1.1倍M)：担媒量のアジビス-イソブチルニトリルを加えアルゴンガス気流下110℃で20時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出する。抽出液を水洗し、ワットマン1PSに通した後、減圧濃縮する。残渣を展開溶媒ベンゼン-酢酸エチル(1:2)を用いるシリカゲル分取TLCにより $Rf_3 = 0.41$ 付近のバンドをかき取る。クロロホルム-メタノール(1:1)で抽出し、減圧乾固する。残渣をエタノールから結晶化して3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-デオキシネプラノシンA 58mg(収率61%)を得る。
TLC: $Rf_3 = 0.41$ 、 $Rf_6 = 0.10$

本品はNMRおよびMassの機器分析により実施例²の3',5'-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-デオキシネプラノシンAと一致した。

代理人 三宅正夫 他 1 名